

MEDICINAL FILM FOR THE TREATMENT OF PERIODONTITIS**Publication number:** WO9532707 (A1)**Publication date:** 1995-12-07**Inventor(s):** ROMASCHENKO ALEXANDR DMITRIEVI [RU]; RUDIN VSEVOLOD NIKOLAEVICH [RU]; BOZHEVOLNOV VIKTOR EVGENIEVICH [RU]; ZUEV VLADISLAV PETROVICH [RU]; KOMAROV VLADIMIR FEDOROVICH [RU]; MELIKHOV IGOR VITALIEVICH [RU]; MINAEV VLADIMIR VASILIEVICH [RU]; ORLOV ANDREI JURIEVICH [RU]**Cited documents:**

- EP0381194 (A2)
- EP0241178 (A1)
- WO8201129 (A1)
- SU1595521 (A1)

Applicant(s): AKTSIONERNOE OBSCHESTVO ZAKRYT [RU]; ROMASCHENKO ALEXANDR DMITRIEVI [RU]; RUDIN VSEVOLOD NIKOLAEVICH [RU]; BOZHEVOLNOV VIKTOR EVGENIEVICH [RU]; ZUEV VLADISLAV PETROVICH [RU]; KOMAROV VLADIMIR F [RU]; MELIKHOV IGOR VITALIEVICH [RU]; MINAEV VLADIMIR VASILIEVICH [RU]; ORLOV ANDREI JURIEVICH [RU]**Classification:**

- **international:** A61K6/00; A61K9/00; A61K45/06; A61K6/00; A61K9/00; A61K45/00; (IPC1-7): A61K9/70; A61K6/02; A61K47/48
- **European:** A61K6/06A; A61K6/00; A61K9/00M18E; A61K45/06

Application number: WO1995RU00111 19950530**Priority number(s):** RU19940020019 19940531**Abstract of WO 9532707 (A1)**

The invention relates to medicine, specifically, to stomatology, and can be used for the surgical treatment of inflammatory diseases of the periodontium. The proposed medicinal film for the treatment of periodontitis contains a medicament and a polymer base. The medicament used is ultra-highly dispersed hydroxyapatite, the hydroxyapatite content in the film being 10-40 wt %. The medicinal film also contains antibacterial agents and/or antioxidants, the proportions of the various components being as follows (in wt %): ultra-highly dispersed hydroxyapatite 10-40; antibacterial agents 0-5; antioxidants 0-0.5; polymer base the remainder. The antibacterial agents and/or antioxidants and the ultra-highly dispersed hydroxyapatite are arranged in layers, the hydroxyapatite layer being deposited before the antibacterial agents and/or antioxidants.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

PCT

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(51) Международная классификация изобретения ⁶ : A61K 9/70, 6/02, 47/48	A1	(11) Номер международной публикации: WO 95/32707 (18) Дата международной публикации: 7 декабря 1995 (07.12.95)
(21) Номер международной заявки: PCT/RU95/00111		
(22) Дата международной подачи: 30 мая 1995 (30.05.95)		
(30) Данные о приоритете: 94020019 31 мая 1994 (31.05.94) RU		
(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US): АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ЗАКРЫТОГО ТИПА "ОСТИМ" [RU/RU]; 119034 Москва, Сеченовский пер., д. 6, строение 3 (RU) [AKTSIONERNOE OBSCHESTVO ZAKRYTOGO TIPIA "OSTIM", Moscow (RU)].		Москва, ул. Таллинская, д. 2, кв. 316 (RU) [ZUEV, Vladislav Petrovich, Moscow (RU)]. КОМАРОВ Владимир Фёдорович [RU/RU]; 115582 Москва, Шипиловский проезд, д. 55, корп. 3, кв. 606 (RU) [KOMAROV, Vladimir Fedorovich, Moscow (RU)]. МЕЛИХОВ Игорь Витальевич [RU/RU]; 117331 Москва, ул. Крупской, д. 19, кв. 55 (RU) [MELIKHOV, Igor Vitalievich, Moscow (RU)]. МИНАЕВ Владимир Васильевич [RU/RU]; 121248 Москва, Набережная Т.Шевченко, д. 5, кв. 11 (RU) [MINAEV, Vladimir Vasilievich, Moscow (RU)]. ОРЛОВ Андрей Юрьевич [RU/RU]; 121357 Москва, ул. Кантемировская, д. 12, корп. 1, кв. 471 (RU) [ORLOV, Andrei Jurievich, Moscow (RU)].
(71)(72) Заявители и изобретатели: РОМАШЕНКО Александр Дмитриевич [-/RU]; 105037 Москва, ул. Первомайская, д. 10, корп. 1, кв. 82 (RU) [ROMASCHENKO, Alexander Dmitrievich, Moscow (RU)].		(81) Указанные государства: US, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(72) Изобретатели; и		
(75) Изобретатели / Заявители (только для US): РУДИН Всеволод Николаевич [RU/RU]; 125502 Москва, Петрозаводская ул., д. 15, корп. 2, кв. 199 (RU) [RUDIN, Vsevolod Nikolaevich, Moscow (RU)]. БОЖЕВОЛЬНОВ Виктор Евгеньевич [RU/RU]; 109004 Москва, ул. Большая Коммунистическая, д. 24/28, кв. 45 (RU) [BOZHEVOLNOV, Viktor Evgenievich, Moscow (RU)]. ЗУЕВ Владислав Петрович [RU/RU]; 123558		

(54) Title: MEDICINAL FILM FOR THE TREATMENT OF PERIODONTITIS

(54) Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПЛЁНКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

(57) Abstract

The invention relates to medicine, specifically, to stomatology, and can be used for the surgical treatment of inflammatory diseases of the periodontium. The proposed medicinal film for the treatment of periodontitis contains a medicament and a polymer base. The medicament used is ultra-highly dispersed hydroxyapatite, the hydroxyapatite content in the film being 10-40 wt.%. The medicinal film also contains antibacterial agents and/or antioxidants, the proportions of the various components being as follows (in wt.%): ultra-highly dispersed hydroxyapatite 10-40; antibacterial agents 0-5; antioxidants 0-0.5; polymer base the remainder. The antibacterial agents and/or antioxidants and the ultra-highly dispersed hydroxyapatite are arranged in layers, the hydroxyapatite layer being deposited before the antibacterial agents and/or antioxidants.

(57) Реферат

/54/ Название изобретения. Лекарственная пленка.

/57/ Сущность изобретения. Изобретение относится к области медицины, а в частности к стоматологии и может быть использовано для хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонита. Лекарственная пленка для лечения пародонта содержит лекарственное средство и полимерную основу. В качестве лекарственного средства используют гидроксиалатит ультравысокой дисперсности при его содержании в пленке 10 - 40 вес.% Лекарственная пленка также дополнительно содержит антибактериальные средства и/или антиоксиданты при следующем соотношении компонентов: % вес.

гидроксиалатит ультравысокой дисперсности	- 10-40
антибактериальные средства	- 0-5
антиоксиданты	- 0-0,5
полимерная основа	- остальное

Антибактериальные и/или антиоксиданты и гидроксиалатит ультравысокой дисперсности располагают послоинно, причем слой гидроксиалатита наносят перед антибактериальными средствами и/или антиоксидантами.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканской Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CN	Швейцария	KZ	Казахстан	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LJ	Лихтенштейн	SK	Словакия
CM	Камерун	LK	Шри-Ланка	SN	Сенегал
CN	Китай	LU	Люксембург	TD	Чад
CS	Чехословакия	LV	Латвия	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Мадагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	UZ	Узбекистан
ES	Испания	MN	Монголия	VN	Вьетнам

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПЛЕНКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Область техники

Изобретение относится к области медицины, а в частности к стоматологии и может быть использовано для хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Предшествующий уровень

Основной задачей в лечении больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями тканей пародонта является устранение зубодесневых карманов, которые играют ключевую роль в патогенезе развитых форм патологических состояний. Наличие пародонтальных карманов приводит к привалированию катаболических процессов, в результате чего происходит ослабление биосинтеза органической основы тканей, что клинически проявляется проявляется повреждением и разрушением всех специфических элементов пародонта.

Существующие хирургические методики лечения пародонтита не способны решить вопрос восстановления альвеолярной кости и соединительнотканного прикрепления. В процессе лечения хотя и наблюдается уменьшение глубины пародонтального кармана, однако, гистологически на месте дефекта формируется грубый соединительнотканый рубец, цементогенез отсутствует, восстановление

-2-

альвеолярной кости минимально. Вдоль поверхности корня наблюдается миграция соединительный эпителий, распространяющийся вдоль рубца в виде тканей. В ряде случаев наблюдается резорбция поверхности корня. Отмечаема миграция эпителии десны препятствует образованию полноценного соединительнотканного прикрепления. Все перечисленные факторы в конечном итоге приводят к рецидивам заболевания. Пересадка в пародонтальные карманы тканевых трансплантантов также не решает проблемы, т.к. слюна и бактерии легко дроникают вдоль корневой поверхности, эпителиальные клетки могут легко пролиферировать в дефект, что зачастую ведет к загрязнению и возможной эксфолиации трансплантантов.

В хирургическом лечении прогрессирующего пародонита известно использование гранул пористого гидроксиапатита. Крупнозернистый гидроксиапатит вводят в пародонтальный карман. ("Использование гранул пористого гидроксиапатита в хирургическом лечении прогрессирующего пародонта" Квинтэссенция. Стоматологический ежегодник: М.1992, с.15-32). Гидроксиапатит используется для замещения дефекта костной ткани и в качестве остеоконнектора, что обусловлено пористой структурой крупнозернистого гидроксиапатита. Образующийся при этом костный регенерат имеет неполноценную костную структуру.

Недостатком описанного препарата является то, что он не обладает остеоиндуктивным действием, не

-3-

обеспечивает комплексное воздействие на все звенья патологического процесса в пародонте, образующийся при этом костный регенерат имеет неполноценную структуру.

В качестве прототипа принята лекарственная пленка для лечения пародонтита, содержащая лекарственное средство и полимерную основу. В пленку входит супероксиддимутаза, каталаза, пероксидаза, фосфолилиды, микроэлементы. В качестве полимерной основы используется альгинат натрия. Пленка вводится в пародонтальный карман. При этом обеспечивается противовоспалительный эффект за счет антиоксидантов. (В.И.Калинин, Т.В. Демченко, Т.Ф.Рахманина и др. "Применение нового ферментного антиоксидантного комплекса (БАК) при лечении начальных стадий воспалительных заболеваний пародонта" Новое в стоматологии 1994 январь-февраль, с 22-25).

Недостатком данной лекарственной пленки является то, что она не влияет на процесс репаративного остеогенеза и не обладает противомикробным действием, что не дает стойкого лечебного эффекта.

Раскрытие изобретения.

В основу изобретения положена задача создания лекарственной пленки для лечения пародонтита, стимулирующей репаративный остеогенез и обладающей противомикробным и противовоспалительным действием и одновременно удобной для клинического применения.

Задача решается тем, что лекарственная пленка, со-

-4-

держащая лекарственное средство и полимерную основу, в качестве лекарственного средства содержит гидроксиапатит ультравысокой дисперсности (ГАП-УВД) при его содержании в пленке 10-40 вес.%.

Лекарственная пленка может включать в себя дополнительно антибактериальные и/или антиоксиданты при следующем соотношении компонентов в ней, % вес.:

ГАП-УВД	- 10-40
Антибактериальные средства	- 0-5
Антиоксиданты	- 0-0,5
Полимерная основа	- остальное

Антибактериальные средства и/или антиоксиданты и ГАП-УВД располагают послоинно, причем сначала наносят слой ГАП-УВД, а затем слой антибактериальных средств и/или антиоксидантов. Количество слоев может быть любым от 2 до 5. В качестве ГАП-УВД используется препарат "ОСТИМ-АПАТИТ", утвержденный Фармкомитетом (РСТ РИ № 93-037II3, приоритет 21.07.93г.).

В качестве полимерной основы может быть использован любой биорассасывающий полимер, например поливинилпирролидон, оксизопропилцеллюлоза, коллаген.

Лекарственная пленка изготавливается путем растворения лекарственных средств в растворе полимера, отлива пленочного полотна, формирование пленок, упаковки и стерилизации. В водный раствор полимера вводят гидроксиапатит ультравысокой дисперсности в виде водной пасты ("ОСТИМ-АПАТИТ") в количестве необходимой для

-5-

достижения требуемого содержания в конечной лечебной пленке. Водно-полимерную сuspензию наносят на подложку, сушат в потоке теплого воздуха с температурой не более 40⁰C до остаточной влажности 20-30%. Затем готовят водно-полимерный раствор с требуемой концентрацией антиоксиданта и наносят следующий лекарственный слой, который сушат также как и слой гидроксиапатита. Полученную ленту сушат до остаточной влажности 5-7%, снижают с подложки и подвергают нормализации в течение 6-8 часов. Из полученной ленты вырубают пленки, которые затем упаковывают и стерилизуют.

Известно, что отличие гидроксиапатита от других неорганических материалов заключается в его уникальных биологических свойствах. Поскольку он включает только кальций и фосфат (т.е. ионы, встречающиеся в человеческом организме повсеместно), токсичность и развитие реакции отторжения исключается.

Однако, вследствие того, что размеры зерен гидроксиапатита остаются достаточно большими он обладает слабой биохимической активностью, стимулируется рост фибробластов, но не стимулируется рост клеток костной ткани (остеобластов). В связи с этим при изготовлении пленки был использован препарат "ОСТИМ-АПАТИТ" - гидроксиапатит ультравысокой дисперсности с размером микрочастиц 0,015-0,06 мкм. Входя в состав лекарственной пленки он обеспечивает фармакологическое действие.

Соотношение компонентов обусловлены следующим.

-6-

При введении в пленку ГАП-УВД в количестве менее 10% пленка не обладает достаточно лечебным эффектом. При введении его в пленку более 40% наблюдается ухудшение пластических свойств пленки и наблюдается взаимная агрегация микрочастиц ГАП-УВД, что приводит к уменьшению их удельной поверхности и, следовательно, к снижению лечебного эффекта. Количество антибактериальных средств в пленке установлено с учетом создания минимальной ингибирующей концентрации в пародонтальном кармане по отношению к основным возбудителям воспалительно-деструктивных состояний в тканях пародонта.

Количество антиоксидантов установлено с учетом создания необходимой концентрации супероксид-иона в пародонтальном кармане для осуществления лечебного эффекта. Введение большего количества антибиотиков нецелесообразно.

Клинические испытания предлагаемой лечебной пленки в различных вариантах её изготовления проводились на 132 больных с различной патологией пародонта. Возраст больных - от 28-52 лет. Из 132 больных 52 человека срадали тяжелой степенью пародонтита, 44 - средней степени тяжести пародонтита, у 36 - человек была зарегистрирована стадия абцедирования. У всех больных был обнаружен вертикальный или смешанный тип резорбции костной ткани, имелись один или более вертикальные костные карманы и пародонтальные кисты. Больным со средней степенью тяжести заболевания проводили открытый кюретаж, с тяжелой степенью - лоскутную операцию.

-7-

У больных при наличие в полости рта абцессов в области карманов проводили операцию первичного приживления лоскута. Во всех случаях течение послеоперационного периода протекало без осложнений, воспаления в области применения пленки отсутствовали. При операциях первичного приживления лоскута воспалительные явления полностью стихали на 3-и сутки после операции, отторжения пленки не наблюдалось ни в одном случае. Подвижность зубов после вмешательства не увеличивалась. Наблюдалась положительная динамика пародонтальных индексов: индекс гигиены достоверно снижался с $2,54 \pm 0,14$ до $1,26 \pm 0,08$, индекс PMA снижался с $75,8 \pm 2,45$ до $6,7 \pm 1,4$, индекс кровоточивости снижался с $4,67 \pm 0,25$ до $0,68 \pm 0,05$. Лечебный эффект был стойким. После 3-х месяцев окончания лечения значение пародонтальных индексов по сравнению с вышеприведенными не изменились. При оценке рентгенологических данных в отдаленные сроки после лечения (6 месяцев) отмечалось восстановление костной ткани альвеолерных отростков.

Параллельно проводилось лечение в контрольной группе из 85 человек возрастом 24-48 лет. Из них у 44 - больных был обнаружен пародонтит средней тяжести, у 23 - тяжелой степени тяжести и у 18 - больных - стадия абсцедирования. В качестве материала, способствующего репаративной регенерации костной ткани применялся деминерализованный костный трансплантат. В остальном лечение проводилось аналогично описанному выше.

-8-

В данной группе индекс гигиены снижался до $1,33 \pm 0,12$, индекс РМА до $10,2 \pm 0,8$, индекс кровоточивости до $1,55 \pm 0,68$. В 4-х случаях наблюдалось осложнение послеоперационного периода. В 2-х случаях - расхождение швов и нарушение регенерации, в 2-ом послеоперационная гематома, в 1-ом отторжение костного трансплантата. Полученные данные позволяют утверждать, что по основным показателям, лекарственная пленка превосходит костный трансплантат, а в ряде случаев оказывает более выраженный клинический эффект, будучи в то же время лишенным отрицательных свойств костных трансплантатов.

Предложенное изобретение иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Пример I. Больной Р, 1964г рождения обратился 16.03.94г. с жалобами на отек, боли в области I, боли в полподбородочной области. Из анамнеза - неоднократный абсцесс в области I проводили вскрытие по месту жительства. Соматически здоров.

Объективно: I I - интактны, с язычной стороны у I слизистая оболочка гиперемирована, пародонтальный карман - 6 мм с гнойным отделяемым.

На рентгенограмме - очаг деструкции костной ткани в области межзубной перегородки 2 I с нечетким контуром.

Диагноз: пародонтальный абсцесс I.

Под инфильтрационной анестезией S.Lidocaini 2-4% произведен разрез по десневому краю у I, откинут слизистонадкостничный лоскут, удалены зубной камень,

-9-

грануляции, лоскут деэпитолизирован. В костный карман введена лечебная пленка, содержащая - вес.%

ГАП-УВД	-	20
---------	---	----

Полимерная основа	-	остальное
-------------------	---	-----------

Лоскут уложен на место, фиксирован двумя швами кетгута.

Послеоперационное течение без особенностей, швы сняты на пятый день, I пришлифован.

Контроль 16.05.94г - слизистая бледно-розовая, пародонтальный карман 2мм. На рентгенограмме - восстановление костного рисунка в области межзубной перегородки 2 I.

Пример 2. Больная С, 1950 г. рождения обратилась 1.04.94г. с жалобами на подвижность зубов, плохой запах изо рта. Больная страдает дисфункцией яичников.

Объективно: десневые сосочки и десневой край отечны, синюшного цвета, обильные бубные отложения, в области 7 6 | 3 4 определяется разрастанием грануляционной ткани из пародонтальных карманов, глубина до 5-6 мм, отмечается серозогное отделяемое, зубы смешены, подвижны. На рентгенограмме определяется горизонтальная и вертикальная резорбция и межальвеолярных перегородок до 2/3 длины корня. Костные карманы в области 7 6 | 3 4
5 6 остеопороз.

Диагноз: хронический генерализованный пародонтит, тяжелая степень, стадия обострения. Проведена местная и общая противоспалительная терапия. Под анестезией S.Lidocaini 2% - 4,0 с адреналином были проведены лоскутные операции на верхней и нижней челюстях.

-10-

Во время операции в костном кармане в области 7 6 | 3 4
имплантированы пластины из лекарственной пленки, со-
держащей - вес.%

ГАП-УВД	- 25
Линкомицин	- 2,5
Полимерная основа	- остальное

Депульпировали 7 6 | 6.

Контроль 15.05.94 г. Десневой край бледно-розового
цвета, плотный, пародонтальный канал до 2 мм.

7 6 | 3 4 5 подвижности не определяется.

Пример 3. Больной С, 1955 г. рождения обратился
18.01.94 г. с жалобами на боль и припухлость десны в
области 4 5 6. Десна выбухает, болезненна при паль-
пации, подвижность 4 5 6 - 2-ой степени, глубина
пародонтального канала до 7 мм с гнойным отделяемым.

На рентгенограмме - резорбция костной ткани в области
4 5 на 1/3 длины корня, в области 6 на 2/3.

Диагноз: пародонтальный абсцесс в области 4 5 6. Под
инфилтратационной анестезией S.Lidocaini 2% - 4,0 с
адреналином проведен разрез по десневому краю в облас-
ти 4 5 6, откинут лоскут, удалены поддесневые зубные
отложения, грануляции, лоскут диэпипитализирован. В
костные карманы введена пластина из лекарственной
пленки, содержащей - вес.%

ГАП-УВД	- 10
Супероксидисмутаза	- 0,2 (антиоксидант)
Гентамицин	- 2,0 (антибиотик)

-II-

Линкомицин

- I,8 (антибиотик)

Полимерная основа

- остальное

Лоскут уложен на место фиксирован кетгутными швами.

Послеоперационное течение без осложнений, швы сняли на 7-ой день. 16 депульпировали резорцинформалиновым методом.

Контроль 29.03.94г. Десневой край в области вмешательства на уровне прикрепления десны, бледно-розового цвета, пародонтальные карманы до 2 мм. На рентгенограмме отмечается восстановление костного рисунка в области 456.

Промышленная применимость.

Полученная лекарственная пленка для хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта является представителем нового класса лекарственных веществ на полимерной основе.

Соединение 2-х и более препаратов в одной лекарственной форме дает новый качественный эффект лечения. Препарат не вызывает аллергический и побочный действий, легко переносится больными.

Лекарственная пленка удобна в применении, может быть заготовлена централизована и в виде готового препарата направлена в лечебные учреждения.

-12-

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Лекарственная пленка для лечения пародонта, содержащая лекарственное средство и полимерную основу, отличающаяся тем, что в качестве лекарственного средства она содержит гидроксиапатит ультравысокой дисперсности при его содержании в пленке 10-40% вес.%

2.Лекарственная пленка по п.1 отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антибактериальные средства и/или антиоксиданты при следующем соотношении компонентов: % вес.

гидроксиапатит ультравысокой дисперсности - 10-40

антибактериальные средства - 0-5

антиоксиданты - 0-0,5

полимерная основа - осталльное

антибактериальные и/или антиоксиданты и гидроксиапатит ультравысокой дисперсности располагают послойно, причем слой гидроксиапатита ультравысокой дисперсности наносят перед антибактериальными средствами и/или антиоксидантами.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 95/00111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. 6 : A61K 9/70, 6/02, 47/48 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. 6 : A61B 5/02-5/0225, 5/05		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A2, 0381194 (NITTO DENKO CORPORATION) 8 August 1990 (08.08.90) ---	1-2
A	EP, A1, 0241178 (RONTO PHARMACEUTICAL CO, LTD), 14 October 1987 (14.10.87) ---	1-2
A	WO, A1, 82/01129 (NIPPON SODA CO., LTD), 15 April 1982 (15.04.82) ---	1-2
A	SU, A1, 1595521 (KIEVSKIJ MEDITSINSKIJ INSTITUT IM. AKAD. A.A.BOGOMOLDA), 30 September 1990 (30.09.90) ---	1-2
A	IVANOV V.S. "Zabolevanie paradonta", 1989 Meditina (Moskva), page 260 -----	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 October 1995 (17.10.95)	Date of mailing of the international search report 19 October 1995 (19.10.95)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 95/00111

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: A61K 9/70, 6/02, 47/48 Согласно Международной патентной классификации (МКИ-6)	
--	--

B. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы) МКИ-6: A61B 5/02-5/0225, 5/05
--

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:
--

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №.
A	EP, A2, 0381194 (NITTO DENKO CORPORATION 8 августа 1990 (08.08.90))	1-2
A	EP, A1, 0241178 (RONTO PHARMACEUTICAL CO, LTD), 14 октября 1987 (14.10.87)	1-2
A	WO, A1, 82/01129 (NIPPON SODA CO., LTD), 15 апреля 1982 (15.04.82)	1-2

последующие документы указаны в продолжении графы С данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:	
"A"	-документ, определяющий общий уровень техники.
"E"	-более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.
"O"	-документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P"	-документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.
	"T"-более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения.
	"X"-документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень.
	"Y"-документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории.
	"&"-документ, являющийся патентом-аналогом.

Дата действительного завершения международного поиска 17 октября 1995 (17.10.95)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 19 октября 1995 (19.10.95)
Наименование и адрес Международного поискового органа: Всероссийский научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб. 30-1 факс (095)243-33-37, телетайп 114818 ПОДАЧА	Уполномоченное лицо: С.Малютина тел.(095)240-58-88

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 95/00111

С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Катего- рия *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №.
A	SU, A1, 1595521 (КИЕВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. АКАД. А.А.БОГОМОЛЬЦА), 30 сентября 1990 (30.09.90)	1-2
A	ИВАНОВ В.С. "Заболевание пародонта", 1989 Медицина (Москва), с. 260	1-2

Форма PCT/ISA/210 (продолжение второго листа) (июль 1992)